

Age-dependent susceptibility in
mumps-associated hydrocephalus :
neuropathologic features and brain barriers

著者	宇野 正章
発行年	1997-06-27
その他の言語のタイトル	ムンプスウイルスによる実験的水頭症の年齢依存性 感受性 : 神経病理学的特徴と脳関門 ムンプス ウイルス ニ ヨル ジッケンテキ スイト ウショウ ノ ネンレイ イゾンセイ カンジュセイ : シンケイ ビョウリガクテキ トクチョウ ト ノ ウカンモン
URL	http://hdl.handle.net/10422/2437

氏名・(本籍)	宇 野 正 章 (滋賀県)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	博士 第259号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成9年6月27日
学位論文題目	Age-Dependent Susceptibility in Mumps-Associated Hydrocephalus : Neuropathologic Features and Brain Barriers (ムンプスウイルスによる実験的水頭症の年齢依存性感受性：神経病理学的特徴と脳関門)

審査委員	主査 教授	瀬 戸 昭
	副査 副学長	挾 間 章 忠
	副査 教授	島 田 司 巳

論文内容の要旨

【目 的】

ウイルス感染により惹起される脳障害は、感染時の脳発育段階によって異なり、幼若な時期における感染ほど、より重篤な症状を呈することが多い。このような、ウイルス感染に対する神経組織の年齢依存性感受性のメカニズムについては、宿主の免疫能や神経細胞の成熟度あるいは神経細胞のアポトーシス誘導の有無など、ウイルスの神経細胞内での増殖に関わる種々の要因が推定されている。しかし、ウイルスの中樞神経系への感染に対する防御機構である脳関門（血液脳関門および血液脳脊髄液関門）の役割については、ほとんど明らかにされていない。本研究は、脳関門の年齢依存性感受性に対する役割を実験的に検索するため、異なる脳発育段階にあるハムスターにムンプスウイルスを脳内接種し、GFAPおよびZO-1免疫組織化学により脳関門の主要構成成分であるアストロサイトの足突起およびtight junctionの形態学的検索を行った。

【方 法】

生後2および30日目のハムスターの右大脳皮質内に2 TCD50の野生株ムンプスウイルス液を脳重量1 gあたり20 μ l接種した。それぞれ接種後1, 3, 5, 7, 10, 15および20日目の脳を実験群として用いた。対照群として生後2, 3, 5, 7, 9, 15, 30および40日目の正常ハムスターを用いた。実験群については、HE染色により一般病理所見を観察するとともに、ムンプスウイルスの抗血清を用いた免疫組織学的手法により、ウイルス抗原の局在部位を検索した。また、血液脳関門および血液脳脊髄液関門を構成するアストロサイトの足突起、tight junctionおよび血管基底膜の免疫組織学的な分布を検索するため、抗GFAP抗体による免疫ペロキシダーゼ法および抗ZO-1 (zonula occludentes 1) と抗Laminin B1 chain抗体による蛍光免疫二重染色を、実験群および対照群の双方に対して行った。

【結 果】

生後2日目のウイルス接種群では、脳室上衣細胞は広範囲に脱落し、著明な側脳室の拡大、白質の浮腫および大脳皮質の非薄化が観察された。ウイルス抗原は上衣細胞、脈絡層および大脳皮質の錐体細胞に広範囲に観察された。生後30日目接種群では脳室拡大の程度は軽度で、ウイルス抗原も脈絡叢と上衣細胞に局限して観察された。

対照群のGFAP免疫組織化学では、血管周囲のGFAP陽性グリアは生後15日目以降に観察された。また、ZO-1陽性のtight junctionは、脳室系においては、脳室上衣細胞周囲に蜂巢状に、脈絡叢ではLaminin B1 chain陽性の血管基底膜を取り囲む形で網目状に、また、脳実質ではLaminin B1 chain陽性の血管基底膜の局在と一致した部位に明瞭な連続性を保ちながら観察された。

生後2日目のウイルス接種群におけるZO-1陽性のtight junctionは、連続性を失い、断裂、破砕等の特徴的な変化が一部観察された。これらのZO-1陽性のtight junctionの形態的な変化は、

接種後3日目にすでに脳室上衣細胞、脈絡叢上皮細胞および大脳白質の血管内皮細胞において観察され、さらに接種後7日目には、これらの変化は灰白質の血管においても認められた。一方、30日目接種群では、接種後7日目に脳室上衣細胞および脈絡叢上皮細胞において軽度の変化が観察されたが、脳実質の血管においては認められなかった。

【考 察】

生後2日目のウイルス接種群では生後30日目の接種群に比し、脳室周囲の浮腫、上衣細胞の脱落および側脳室拡大はより顕著であった。また、ウイルス抗原の分布もより広範囲で、大脳皮質の錐体細胞にも観察された。生後2日目接種群に認められたこのような大脳皮質における広範囲なウイルス抗原の分布は、この日齢では、未だ血管周囲のGFAP陽性グリアが観察されないことから、血液脳関門の未熟性が関与している可能性が示唆された。また、ZO-1免疫組織化学においては、生後2日目接種群では、接種後3日目より脳室上衣細胞や大脳白質の血管内皮細胞においてtight junctionが高度に障害されていた。一方、生後30日目接種群においては、これらのtight junctionの障害は接種後7日目までは明らかではなかった。生後2日目接種群で観察された著明な白質の浮腫および大脳皮質の非薄化の進行には、脳室上衣細胞間隙のtight junctionの障害による経上衣細胞性の髄液吸収ばかりでなく、大脳白質の血管のtight junctionの障害による血管透過性の亢進が関与しているものと推定された。

＜結論＞

ムンプスウイルスのハムスターへの脳内接種において観察される年齢依存性感受性には、脳関門の未熟性とその主要な構成要素であるtight junctionの感染早期よりの障害の関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

小児のウイルス感染に際して見られる脳障害は感染時の脳発達段階によって異なり、新生児期における感染は重篤な症状を呈することが多い。この年齢依存性のウイルス感染感受性には種々の要因が関与していると考えられ、脳関門の発達度はその一つである。本研究は幼若ハムスターの脳内にムンプスウイルスを接種し、脳の病理組織学的変化、特に脳関門の変化と水頭症発症の関連性について検討したものである。脳関門の加齢に伴う発達とウイルス感染による病理組織学的変化は、その主要構成成分である星状細胞と細胞間接着を、それぞれGFAP (glial fibrillary acidic protein) とZO-1 (zonula occludentes 1) を指標として免疫組織化学的方法によって比較検討した。その結果、2日齢と30日齢のハムスターの間で観察される年齢依存性の水頭症感受性の差には、脳関門を構成する星状細胞の成熟度と脳室上衣細胞間や血管内皮細胞間の密着結合 (tight junction) の障害程度が関与していると考えられた。

この研究成果は小児のウイルス感染における脳関門の役割を評価する上で重要であり博士 (医学) の学位に値すると認める。